ITEM 098 : MYASTHÉNIE

Myasthénie (*myasthenia gravis*) = maladie auto-immune de la jonction neuromusculaire : blocage post-synaptique des récepteurs de la plaque motrice par des **Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine** (ou d'autres types d'Ac).
- Atteint surtout les adultes entre 10-60 ans : plus fréquente chez la femme (3/2) entre 20 et 30 ans et chez l'homme > 60 ans.
- Rôle important du thymus : les récepteurs de l'ACh des cellules myoïdes du thymus entraînent la stimulation d'Ac.

DIAGNOSTIC

SF

- **Fluctuation dans le temps du déficit moteur** (fatigabilité ou phénomène myasthénique) : apparaît ou ↗ à l'effort (peut se manifester dans les muscles directement mis en action ou à distance d'eux), ↗ en fin de journée, ↘ au repos. De manière générale, la maladie apparait sous formes de poussées.
- **Combinaison fréquente et évocatrice de signes** : ophtalmoplégie (ptosis et diplopie), faiblesse musculaire des membres, troubles de la déglutition.
➔ La myasthénie atteint spécifiquement les **récepteurs nicotiniques** : aucune manifestation végétative.

Muscles oculaires et palpébraux

- **Ptosis unilatéral** au début, qui peut se bilatéraliser, mais reste habituellement asymétrique.
- Ptosis à bascule quasiment pathognomonique.
- **Diplopie**, le plus souvent intermittente.
➔ Ptosis et diplopie augmentés par la fatigue, la lumière, la fixation d'un objet.
- Musculature pupillaire indemne ++.

Muscles d'innervation bulbaire

- **Trouble de la phonation** : extinction progressive de la voix (nasonnée puis inintelligible).
- **Trouble de la mastication** : apparaissant au cours des repas, jusqu'à la mâchoire tombante.
- **Troubles de la déglutition** : fausses routes (reflux par le nez dans l'atteinte du voile du palais).
- **Parésie faciale** (faciès atone) souvent associée.

Autres muscles

- Membres : atteinte des **muscles proximaux** prédominante, surtout de la ceinture scapulaire.
- Muscles axiaux : **extenseurs du tronc** (**camptocormie**), **muscles abdominaux.**
- **Muscles respiratoires** : toux inefficace, dyspnée, risque de **décompensation ventilatoire** rapide.
- **Fatigabilité des muscles cervicaux** : chute de la tête en avant, douleurs cervicales.

SC

- **Tests de répétition des mouvements** (révélation du phénomène myasthénique) : abduction répétée du bras, accroupissement, occlusion des paupières, fixation latérale prolongée du regard…
- Fatigabilité anormale des membres lors des épreuves de Barré (< 2 min 30 s) et Mingazzini (< 1 min 15 s).
- **Test au glaçon** (en cas de ptosis) : l'application d'un glaçon pendant quelques minutes fait disparaître le ptosis.
➔ L'examen peut être normal si les symptômes sont intermittents et s'il est réalisé en période inter-critique.

Évolution

= **Chronique** et **imprévisible** : succession irrégulière de poussées et de rémissions.
- Risque vital par **crise myasthénique** se manifestant par des troubles de la déglutition et respiratoires avec dyspnée et encombrement➔ **si sévère : réa.**
- **Possible aggravation lors des 3ers mois de la grossesse et durant le post-partum.**

PC

Auto-Ac

Ac anti-RAC	= **Anti-récepteur de l'acétylcholine :** présent chez **80 %** des patients avec myasthénie généralisée et **50 %** avec myasthénie oculaire. - Sans corrélation avec la gravité. - Dans les thymomes malins, le taux est très élevé.
Ac anti-MuSK	= Protéine tyrosine kinase du récepteur : 10 % des myasthénies généralisées.
Ac anti-LRP4 et Ac anti-RAC à faible affinité	5 à 10 % des formes généralisées et oculaires, non mis en évidence par les techniques classiques.

ENMG

- **Décrément à basse fréquence (3 Hz)** = ↘ de l'amplitude du potentiel évoqué musculaire **≥ 10 %** lors des stimulations répétées du nerf pour des fréquences de stimulation à 3 Hz et à la 4e stimulation.
➔ Sensibilité max = **75 %**, plus élevée si recherché dans le territoire cliniquement atteint sur fibre unique qui permet de mettre en évidence un allongement du « jitter ».
- Il s'agit d'un examen de confirmation diagnostique, mais pas d'un examen à pratiquer en urgence, d'autant qu'il peut être normal lors des premières semaines.

Test thérapeutique

= **Administration d'édrophonium IV** (Enlon®, sur ATU) ou de **néostigmine** IM (Prostigmine®).
+ **Atropine 0,5 mg** pour éviter un syndrome vagotonique ou une crise cholinergique.
- Régression ou disparition des signes neurologiques franche et rapide (en **< 30 minutes** pour la néostigmine ou **< 5 minutes** pour l'édrophonium).
➔ A pratiquer seulement en hospitalisation (risque de crise cholinergique).

Imagerie

- **Le scanner ou l'IRM thoracique** explore la loge thymique à la recherche d'une hyperplasie ou d'un thymome (bénin ou malin).

<table>
<tr><td rowspan="2">DIAGNOSTIC</td><td rowspan="2">Pathologie associée</td><td>Thymique</td><td>- Hyperplasie thymique (65 % des cas) = prolifération de follicules germinatifs à centre clair ± augmentation de taille.
- Thymome (15 % des cas) = bénin ou malin : surtout chez l'adulte > 40 ans, à opérer ++.</td></tr>
<tr><td>Auto-immune</td><td>- Affection thyroïdienne (maladie de Hashimoto, de Basedow) : 10 % des cas.
- Autres (5 %) : polyarthrite rhumatoïde, Biermer, lupus érythémateux disséminé…</td></tr>
<tr><td rowspan="3">FORMES CLINIQUES</td><td colspan="2">Forme oculaire pure</td><td>= 15 à 20 % des cas : atteinte limitée aux muscles oculomoteurs pendant toute l'évolution.
- Évolution possible vers une forme généralisée : généralement < 2 ans après le début des signes.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Forme avec anti-MuSK</td><td>- Atteinte bulbaire plus fréquente, avec atrophie musculaire (notamment de la langue).
- Crises myasthéniques fréquentes et graves.
- Non associée aux pathologies thymiques.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Myasthénie néonatale</td><td>= Transitoire, chez 20 % des enfants de mère myasthénique, précocement (3jours max après accouchement).
- Symptômes précoces (24 premières heures), durant 2 à 3 semaines : hypotonie, trouble de la succion, de la déglutition et de la respiration.
- Évolution toujours favorable après prise en charge avec régression complète dans les 3ers mois de vie.</td></tr>
<tr><td rowspan="6">TTT</td><td rowspan="3">TTT symptomatique</td><td rowspan="2">Anti-cholines-térasique</td><td>= Pyridostigmine (Mestinon®) ou ambenonium (Mytelase®).
- Augmentation progressive de la posologie jusqu'à dose optimale, adaptée au patient, à son activité physique et aux signes de surdosage.
- Durée d'action brève (4-5 h) : prises répétées dans la journée (3 à 20 cp/j).
➔ Efficacité moindre (voire intolérance) dans les formes à Ac anti-MuSK.
- Effets indésirables en rapport avec les effets muscariniques : diarrhées, douleurs abdo, hypersalivation, hypersécrétion bronchique, fasciculations, crampes.</td></tr>
<tr><td>Crise cholinergique</td><td>= En cas de surdosage (il s'agit même d'un diagnostic différentiel de la crise myasthénique).
- Effet muscarinique : hypersécrétion bronchique, intestinale, salivaire et sudorale, myosis, diarrhée.
- Effets nicotiniques : fasciculations, crampes.
- Risque de majoration du déficit moteur et de détresse respiratoire.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">TTT de fond</td><td>Immuno-suppresseur</td><td>- Corticothérapie : Prednisone 1 mg/kg/jour (0,5 si forme oculaire rebelle) pendant 4 à 6 s, réduites après stabilisation, en cas de forme mal équilibrée par les anticholinestérasiques et non améliorée par la thymectomie, introduction à l'hôpital à dose lentement progressive…
- Azathioprine : 100-150 mg par jour, effet retardé après 6s-3m, le+ souvent en asso avec les CTC, effets secondaires (leucopénie et hépatite) nécessitent une surveillance bio étroite : dosage de l'act TPMT (déficit augmente la toxicité hémato).
- Mycophénolate mofétil = alternative à l'azathioprine, MAIS CI si grossesse++.
- Autres : rituximab, ciclosporine, tacrolimus, eculizumab.</td></tr>
<tr><td>Thymectomie</td><td>- Indiquée en cas de thymome ou chez le sujet jeune < 40 ans avec hyperplasie thymique.
➔ Non indiquée en cas de forme à Ac anti-MuSK.
- À distance d'une poussée, en milieu spécialisé, avec traitement péri-opératoire optimal.
- Amélioration inconstante et retardée de la symptomatologie > 6 mois.</td></tr>
<tr><td colspan="2">TTT de crise</td><td>- Immunoglobulines polyvalentes IV ou échanges plasmatiques (2 à 3 séances sur 7 à 10 j).
➔ Bolus de corticoïdes contre-indiqué : bloque la jonction neuromusculaire à haute dose.
En cas de signes de gravité, le patient doit être hospitalisé en soins critiques.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Contre-indications</td><td>= Contre-indication de tous médicaments susceptibles d'altérer la transmission neuromusculaire.
➔ Carte de myasthénie avec liste des médicaments contre-indiqués.
<table><tr><th>Relative</th><th>Absolue</th></tr><tr><td>- Atracurium (curarisant).
- Phénothiazine.
- Carbamazépine.
- Benzodiazépine.
- Neuroleptique.
- Lithium.</td><td>- Curare (sauf curare non dépolarisant d'action rapide sous monitorage : atracurium).
- β-bloquant (toute forme, même locale).
- Antibiotique : aminoside, cycline injectable, macrolide, fluoroquinolone, colimycine.
- Antiépileptique : phénytoïne, diphényl-hydantoïne, triméthadione.
- Dantrolène.
- D-pénicillamine.
- Quinine, quinidine, chloroquine.
- Antiarythmique : procaïnamide.</td></tr></table></td></tr>
<tr><td colspan="2">Grossesse</td><td>= Possible sous anticholinestérasique, poussées en post-partum dans 30 % des cas.</td></tr>
</table>

	Crise myasthénique	= **Troubles respiratoires** avec **dyspnée** et **encombrement** ➝ risque vital. - Transfert en réanimation dès les 1ers signes d'alarme : fausses routes répétées, toux inefficace, encombrement bronchique, accès dyspnéique, CV < **60 %.** - **Intubation** (critères identiques à la PRNA = détresse respiratoire clinique ; troubles de la déglutition ; capacité vitale effondrée ; hypoxémie témoignant de l'inhalation ; hypercapnie ou normocapnie avec défaillance clinique) et **aspiration des sécrétions.** - Mise en place d'une **SNG.** - TTT symptomatique : **prostigmine IV** ou **IM** (± renouvelée) + **atropine IM.** - TTT étiologique : **échange plasmatique, immunoglobuline polyvalente IV.** - Prévention des troubles liés à l'alitement prolongé : anticoagulation préventive ; et veiller à l'absence de positions vicieuses en cas de déficits moteur. ➝ **Interruption du traitement anticholinestérasique pendant 72 h si doute** entre une **crise cholinergique** (amélioration) et une **crise myasthénique** (aucune amélioration).

SYNDROME DE LAMBERT-EATON

Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton = maladie auto-immune : **bloc pré-synaptique** par **auto-Ac anti-canaux calciques voltage-dépendant** à l'origine d'une insuffisance de libération de l'ACh.
- Surtout chez le sujet masculin > 40 ans.

CAUSE			- **Syndrome paranéoplasique** dans 70 % des cas : . **Cancer bronchique à petites cellules** dans 50 % des cas. . Autre : **cancer rénal, cancer vésical**… - **Associé à une maladie auto-immune** dans 15 % des cas : **maladie de Biermer, Gougerot-Sjögren**…. - **Isolé** dans 15 % des cas.
DIAGNOSTIC	C		- **Déficit moteur des membres inférieurs** avec **fatigabilité excessive**, sans amyotrophie. - **Réflexes faibles** ou **absents** (surtout aux MI), facilités par la recherche après un effort musculaire. - Signes d'atteinte céphalique moins fréquents ➝ plutôt évocateur d'une myasthénie. - **Dysautonomie cholinergique** possible : **mydriase, dysautonomie, sécheresse buccale, impuissance**…
	PC	**ENMG**	- Effondrement des réponses motrices au repos : amplitude très diminuée. - **Potentialisation post-effort** : augmentation > **100 %** immédiatement après tétanisation. - **Incrément** > 100 % **à la stimulation nerveuse répétitive à haute fréquence** (10-50 Hz).
		Bio	- **Ac anti-canaux calcium pré-synaptiques voltage-dépendant** (50 % des cas).
TTT			- TTT symptomatique : **amifampridine** = **3-4 diamino-pyridine** (↗ le nombre de quanta d'ACh libérés). - TTT de fond : . Forme paranéoplasique : **traitement du cancer.** . Autres formes : **traitement immunosuppresseur** ou **immunomodulateur.**